

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-178799

(43)Date of publication of application : 06.07.1999

(51)Int.Cl.

A61B 5/00
A61B 5/00
G01N 21/01
G01N 21/35

(21)Application number : 09-353012

(71)Applicant : MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD

(22)Date of filing : 22.12.1997

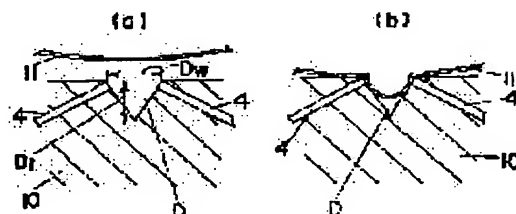
(72)Inventor : MARUO KATSUHIKO
SHIMIZU KEISUKE

(54) VITAL METHOD AND DEVICE FOR ANALYZING SUPERFICIAL TISSUE OF ORGANISM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To simply and surely analyze the transmitted light system of a superficial tissue of an organism.

SOLUTION: This method is a method for analyzing the nature of a superficial tissue 11 of a living body, preferably a skin tissue or a mucosal tissue and more preferably a corium tissue or a subcutaneous tissue in the skin tissue or a mucosal proper layer and a submucous layer in the mucosal tissue by absorbing light. Spectroscopic analysis is executed by elevating a part of the tissue 11 of the living body and executing a light receiving and emitting operation to a light incident part from a light emitting part opposed through the elevated part. As light is transmitted through the elevated part by elevating a part of the living body, a device where the light emitting part and the light incident part are opposed at a small interval can be used and the measurement is possible even though the output of the light is small.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-178799

(43)公開日 平成11年(1999)7月6日

(51)Int.Cl.⁸

A 6 1 B 5/00

識別記号

1 0 1

F I

A 6 1 B 5/00

1 0 1 K

M

G 0 1 N 21/01

21/35

G 0 1 N 21/01

21/35

B

Z

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 10 頁)

(21)出願番号

特願平9-353012

(22)出願日

平成9年(1997)12月22日

(71)出願人 000005832

松下電工株式会社

大阪府門真市大字門真1048番地

(72)発明者 丸尾 勝彦

大阪府門真市大字門真1048番地松下電工株式会社内

(72)発明者 清水 敬輔

大阪府門真市大字門真1048番地松下電工株式会社内

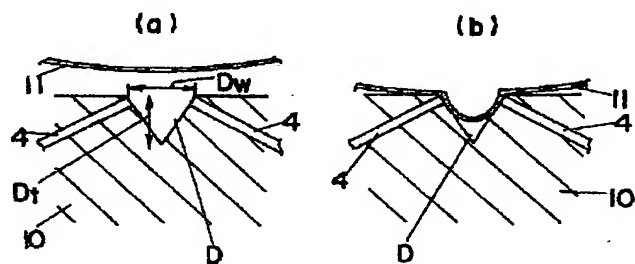
(74)代理人 弁理士 西川 憲清 (外1名)

(54)【発明の名称】 生体表層組織の分析方法及びその装置

(57)【要約】

【課題】 生体表層組織の透過光方式による分析を簡便に且つ確実に行う。

【解決手段】 光の吸収により生体の表層組織、好ましくは皮膚組織あるいは粘膜組織、さらに好ましくは皮膚組織中の真皮組織、皮下組織あるいは粘膜組織中の粘膜固有層、粘膜下層の性状を分析するための方法である。生体の表層組織の一部を隆起させて、該隆起部分を介して対向している光射出部から光入射部への受発光操作を行うことで分光分析を行う。生体の一部を隆起させて該隆起部分に光を透過させるために、光射出部と光入射部とが小間隔で対向しているものを用いることができるとともに光出力が小さくとも測定が可能である。



4 光ファイバーバンドル

10 測定部

11 生体表層組織

【特許請求の範囲】

【請求項1】 光の吸収により生体の表層組織、好ましくは皮膚組織あるいは粘膜組織、さらに好ましくは皮膚組織中の真皮組織、皮下組織あるいは粘膜組織中の粘膜固有層、粘膜下層の性状を分析するための方法であり、生体の表層組織の一部を隆起させて、該隆起部分を介して対向している光射出部から光入射部への受発光操作を行うことで分光分析を行うことを特徴とする生体表層組織の分析方法。

【請求項2】 受発光手段として光射出部と光入射部との間隔が5 mm以下、好ましくは2 mm以下のものを用いることを特徴とする請求項1記載の生体表層組織の分析方法。

【請求項3】 受発光手段による受発光位置を、隆起させた表層組織の凸状の頂端より5 mm以内、好ましくは2 mm以内とすることを特徴とする請求項1または2記載の生体表層組織の分析方法。

【請求項4】 生体表層組織の一部を挟んで隆起させることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の生体表層組織の分析方法。

【請求項5】 生体表層組織に受発光手段を備えた測定部を当接させることによる押し付け圧力によって生体組織の一部を隆起させることを特徴とする請求項1～4のいずれかの項に記載の生体表層組織の分析方法。

【請求項6】 光の吸収により生体の表層組織、好ましくは皮膚組織あるいは粘膜組織、さらに好ましくは皮膚組織中の真皮組織、皮下組織あるいは粘膜組織中の粘膜固有層、粘膜下層の性状を分析するための装置であって、生体の表層組織の一部を隆起させて受発光手段における光射出部と光入射部との間に導く手段を備えていることを特徴とする生体表層組織の分析装置。

【請求項7】 生体表層組織の一部を隆起させる手段が、内壁面に光射出部と光入射部とを対向させている溝であることを特徴とする請求項6記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項8】 生体表層組織の一部を隆起させる手段が、相互に対向する光射出部と光入射部との変位を可能とした変位手段であることを特徴とする請求項6記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項9】 生体表層組織の一部を隆起させる手段が、ローラーであることを特徴とする請求項6記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項10】 生体表層組織の一部を隆起させる手段が、減圧吸引手段であることを請求項6記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項11】 光射出部と光入射部との少なくとも一方がスリットであるとともに該スリットの幅が1 mm以下、好ましくは0.5 mm以下であることを特徴とする請求項6～10のいずれかの項に記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項12】 光射出部と光入射部との少なくとも一方が光ファイバあるいは光ファイババンドルであることを特徴とする請求項6～10のいずれかの項に記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項13】 前記光ファイババンドルが複数本の光ファイバ素線をシート状に並べたものであることを特徴とする請求項12記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項14】 シート状光ファイババンドルはこの形態を保持するためのサポートを備えていることを特徴とする請求項13記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項15】 光射出部と光入射部とが着脱自在となっていることを特徴とする請求項6～14のいずれかの項に記載の生体表層組織の分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、紫外から赤外領域に属する波長の光線を物質に入射させ、透過光より物質の化学成分を分析する分光分析法による生体表層組織の分析方法及びその装置、具体的には人や牛などの哺乳類、両生類、鳥類等の動物や植物の表層組織、すなわち層状構造を有する表層組織を分析して、化学成分濃度、たとえば水分、グルコース、果糖、カルシウム、ナトリウム、コレステロール、脂肪、蛋白質等の定量分析や、皮膚の弾力、はり、みずみずしさといった物理的性質の定量、定性分析を行う分析方法及びその装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】紫外光から赤外光を利用した分光分析は現在、広範囲の分野で利用されている。利用する波長によって吸光にかかわる物理的性質は異なるが、紫外域では電子の励起、赤外域では分子振動の共鳴、近赤外領域では分子振動の共鳴の高調波などが計測できるために、これらに基づいて分析を行うことができる。

【0003】これらの波長の中で可視域に隣接する近赤外域の光を用いて物質の定量、定性分析を行う近赤外分光分析法は、近年、農業分野をはじめ様々な分野で利用されはじめており、最近では生体分野において非侵襲、無害の分析手法として注目されている。近赤外分光分析法は0.8 μ mから2.5 μ mの波長の光を物質に照射し、透過あるいは反射した光のスペクトルより分析を行う手法である。この近赤外分光分析法は、エネルギーの低い電磁波を用いるので試料を損傷することがない

固体、粉体、繊維、液体、気体など様々な状態の試料への適用が可

赤外光にくらべ近赤外光では水の吸収強度が弱くなるので、水溶液での分析が可
などの利点を有する。

【0004】ただし、近赤外光を用いる場合、吸収シグナルは高調波をあつかうために赤外光に比較して非常に

微弱である上、バンドの帰属が明確でないという欠点を有しており、このために近赤外分光分析にはその定量、定性のためにいわゆる“ケモメトリクス”と呼ばれる手法が用いられる。これは、多変量解析手法や統計解析手法を用いて化学分析を行う手法で、コンピュータの発達とともに発展し、最近の近赤外分光分析では主成分回帰分析あるいはPLS回帰分析といった多変量解析手法を用いて行われることが多い。またニューラルネットワーク等の解析への応用も試みられている。

【0005】近赤外分光分析を化学成分分析に利用した従来例として水分計がある。近赤外光による水分計は現在、数種類が市販されているが、初期の頃の単純な水分定量は、水の吸収の1.93 μm における吸光度と物質の吸収に関係しない中立波長の2.08 μm における吸光度の差（差吸光度）と、水分との単回帰式によりあらかじめ求めた検量線を用いて行われている。実際の計測においては差吸光度を測定し、検量線と比較することで物質の水分量を測定する。ただし、この水分量計測は物質表面に光を照射しその反射光を検出することにより行われるので、表層組織内部の水分量を選択的に検出する能力はない。従って、生体組織のように深さ方向に濃度分布を有している被測定物の分析は困難である。

【0006】生体組織の化学組成あるいは物性を近赤外線を利用して分析する試みとしては、まだ実用化に至っていないが光CTの開発がある。光CTは生体表層組織の分析を意図したものではないが、現在実用化されているX線によるCTスキャンや核磁気共鳴を利用したNM Rのような断層イメージを近赤外光を用いて撮影しようというものである。

【0007】光CTの開発では発光プローブより受光プローブへ到達する光の物質中の透過経路を確定することが非常に重要な項目で、図17に示すように発光プローブPと受光プローブRとを測定物11に対して平行に配置した場合、透過光はいわゆる「バナナシェイプ」とよばれる経路Tを通ることが実験的にも数値解析手法を用いたシミュレーションにおいても確認されている。

【0008】ここにおいて、このような光の透過経路をとる性質を利用して発光プローブと受光プローブの間隔を調節することで目的とする深さの生体組織の分光分析を行うことができる。また、透過法を利用した分析としては、指や耳朵のように生体部位の形状が凸状である部位を利用して血中の酸素飽和度や容積脈波を求める従来例がある。しかしながら、これらの透過法による分析は生体での透過性に優れる分子の基準振動の第2倍音や第3倍音に属する0.7~1.3 μm の波長範囲の近赤外光を利用したもので、分子の基準振動あるいは第1倍音に属する1.4~2.5 μm の領域に属する波長はその透過性の点で利用しにくく、1.4~2.5 μm の波長範囲で透過法による測定を行う場合は、生体組織を破壊して1mm厚さ程度の試料に加工する必要がある、この

ために通常は（拡散）反射法による測定に使用されている。しかしながら、（拡散）反射測定に用いられる1.4~2.5 μm の近赤外光は、透過測定に用いられる0.7~1.3 μm の近赤外光より透過性が劣る反面、生体組織中での吸収信号が大きく、高精度を期待する定量、定性分析に向いている。レーザー光のような高強度の光源を用いることで透過性が劣る点をカバーすることも可能ではあるが、生体に適用する場合、火傷などの組織の損傷が起こる可能性があるし、コスト的に高価な装置になってしまう。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】光CTのように（拡散）反射光を利用して皮膚組織の化学成分あるいは物性の定量、定性分析を行う場合、受発光間隔による発光手段からの入射光に対して受光手段にかえってくる光が100分の1以下あるいは1000分の1以下程度になるため、精度良い分光分析を行うためには大きな強度の光を入射させる必要があるという問題があった。高強度の近赤外光で分析を行う場合、生体組織の損傷や火傷の可能性から大きな光強度の分析を行いにくいことが前提にあることは言うまでもない。

【0010】また、皮膚組織や粘膜のような薄い組織が積層された複雑な組織の分析を受発光間隔を制御することで特定の組織や深さでの分析を行う場合、前記組織の散乱係数や吸収係数が異なる個体差のために、意図しない部分の透過光を分析する可能性もある。本発明は、皮膚組織や粘膜のような生体表層組織（生体上皮組織）の化学成分あるいは物性の定量、定性分析を透過性に劣る波長の光でも透過方式で使用できるようにして個体差や測定部位の影響の小さい状態で行うことができる分析方法及びその装置を提供することを課題としている。特に、受発光手段として通常のハロゲンランプ、発光ダイオード（LED）、レーザーダイオードのような比較的普通の光源、SiやGeやInGaAs製のフォトダイオードのような普通の受光素子と簡単な集光手段で分光分析でき、生体組織の受発光を行う測定部分のアセンブルが容易で、低コストな分析方法及びその装置を提供することを課題としている。

【0011】また、透過光を分析に利用することで、

（拡散）反射光を利用する場合に比べ光が透過する組織の特定が容易であり、光の透過状態をシミュレーションも同様に容易である分析方法及びその装置を提供することを課題とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】しかし本発明における生体表層組織の分析手法は、光の吸収により生体の表層組織、好ましくは皮膚組織あるいは粘膜組織、さらに好ましくは皮膚組織中の真皮組織、皮下組織あるいは粘膜組織中の粘膜固有層、粘膜下層の性状を分析するための方法であり、生体の表層組織の一部を隆起させて、該隆

起部分を介して対向している光射出部から光入射部への受発光操作を行うことで分光分析を行うことに特徴を有している。

【0013】生体表層組織の一部を隆起させるとともにこの隆起部分に光を透過させるために、1.4～2.5 μm 程度（いわゆる分子の基準振動、第1倍音領域）の近赤外光や0.7 μm 以下の波長領域（紫外線領域）のような生体組織での透過性に劣る波長範囲でも生体透過スペクトル分析することができるものであり、また、0.7～1.3 μm のような透過性が良い波長領域の光であれば従来方法よりも弱い強度の光で生体透過スペクトル分析することができる。

【0014】なお、受発光手段の光軸が一致するように配置するのが最も好ましいわけであるが、生体表層組織（上皮組織）は散乱物質であるので、この光軸の一致は真空中や空気中のように厳密である必要はなく、受光手段への入射光量が確保されるのであれば、ほぼ対向する位置にあればよく、180°位置に限るものではない。

【0015】受発光手段として光射出部と光入射部との間隔が5mm以下、好ましくは2mm以下のものを用いることが好ましく、殊に受発光手段による受発光位置を、隆起させた表層組織の凸状の頂端より5mm以内、好ましくは2mm以内とすることが好ましい。生体表層組織が人間の皮膚組織の場合、第16図に示すように表皮イ、真皮ロ、皮下組織ハから構成されており、該皮膚組織、特に真皮組織ロを隆起させたい場合、隆起させる部位がたとえば人間の前腕内側部分の真皮の場合は、組織個体差や部位差もあるが、表皮層厚さが0.1～0.2mm程度で真皮層厚さが0.5～1.0mm程度となっているからである。

【0016】生体表層組織の一部を隆起させることは、生体表層組織をつまんで隆起させたり、生体表層組織に受発光手段を備えた測定部を当接させることによる押し付け圧力によって隆起させるとよい。なお、前記人間の前腕内側部分は人間での個体差が小さく生体での分析に適している部位の一つであるが、測定を行う部位は前腕内側部分に限定するものではなく、腹部や胸部の衣服で覆われる部位や口内等の粘膜部位も適している。特に、腹部や胸部は皮膚組織の連続測定あるいは間欠的な24時間測定を行う部位として最適である。

【0017】分析を行う組織は目的によりことなるが、真皮を用いると有効なことが多い。真皮の分析を目的とする場合、真皮の下に皮下組織は脂肪組織などが多く存在し、真皮組織中の性状を分析する場合は外乱となるので、可能な限り皮下組織を排除するかたちで皮膚組織を隆起させた方が精度および再現性のよい分析ができる。分析は隆起させた皮膚組織を分光分析することにより行う。分光分析に用いる波長範囲は1.3～2.5 μm の波長範囲さらに好ましくは1.4～1.8 μm あるいは2.0～2.4 μm の波長範囲の近赤外光が適してい

る。これは前記のような微小な隆起皮膚組織においても十分な信号が得られることと、紫外線とは異なり生体に対する毒性がほとんどないからである。

【0018】そして、本発明に係る生体表層組織の分析装置は、光の吸収により生体の表層組織、好ましくは皮膚組織あるいは粘膜組織、さらに好ましくは皮膚組織中の真皮組織、皮下組織あるいは粘膜組織中の粘膜固有層、粘膜下層の性状を分析するための装置であって、生体の表層組織の一部を隆起させて受発光手段における光射出部と光入射部との間に導く手段を備えていることに特徴を有している。

【0019】生体表層組織の一部を隆起させる手段としては、内壁面に光射出部と光入射部とを対向させている溝や、相互に対向する光射出部と光入射部との変位を可能とした変位手段や、ローラー、減圧吸引手段等を好適に用いることができる。光射出部と光入射部との少なくとも一方は幅が1mm以下、好ましくは0.5mm以下、更に好ましくは幅が0.2mmのスリットや、光ファイバあるいは光ファイババンドルを用いることができる。光ファイババンドルを用いる場合、複数本の光ファイバ素線をシート状に並べたもの、殊にシート状光ファイババンドルの形態を保持するためのサポートを備えたものが好ましい。光射出部と光入射部とを着脱自在としたものであってもよい。

【0020】前記光ファイバ（光ファイババンドル）には素線の線径が75～750 μm 好ましくは250 μm 以下のものが適している。線径が200 μm 程度の光ファイバはアセンブルしやすく、シート状の光ファイババンドルを作製するのに適している。シート状光ファイババンドルはシート状部分の厚さが0.5mm以下さらに好ましくは0.3mm以下とすることが望ましい。

【0021】シート状光ファイババンドルにその破損防止や受発光手段の光軸を一致させやすくするためにサポートを用いる場合、サポートを配したシート状光ファイババンドルは厚さを1.5mm以下好ましくは1.0mm以下とすることが望ましい。上記のように分光分析を行うことで、皮膚組織、特に真皮組織中の化学成分の分析が可能となる。分光分析により得られた吸光信号は演算部で数値計算され目的とする成分濃度が算出される。前記成分濃度の算出は検量線あるいは検量式を用いて行われる。検量線あるいは検量式は予め個人あるいは複数の被験者の様々な状態における吸光スペクトルを解析するキャリブレーションにより得られる。解析は、多変量解析手法や統計解析手法を用いて定量・定性分析を行う手法で、近赤外分光分析では主成分回帰分析あるいはPLS回帰分析といった多変量解析手法を用いて行う。

【0022】スペクトル測定はハロゲンランプのような光源からの光を干渉フィルターのような光学フィルターをもちいて任意波長の光に分光したり、LEDやレーザーダイオードのような単色光源を組み合わせることで複数波長

の吸光度を測定する方式や、通常分光分析法のようにハロゲンランプのような光源からの光を回折格子あるいはフーリエ変換方式（FT-IR方式）を用いて連続的に所定の波長の吸光スペクトルを求める方式を用いてもかまわない。

【0023】本発明の生体表層組織の分析は、人間の真皮組織中の化学成分の分析に限ったものではなく、たとえば、牛や豚のような家畜あるいは哺乳動物の上皮組織の性状分析に利用できる。本発明で分析する生物の生体表層組織（上皮組織）性状は、分析する部位そのものの成分濃度や物性のほか、哺乳動物では血中成分と上皮組織性状（特に真皮組織性状）の相関を利用して血中成分濃度を推定することも可能である。人間では血中成分と表皮組織性状（特に真皮組織性状）の相関が高い物質としてグルコース濃度がある。従って本発明は人間の血中グルコース濃度の推定に適した分析方法であるといえる。

【0024】

【実施例】—実施例1—

本実施例における生体表層組織の分析装置は、人間の皮膚組織内のグルコース濃度を定量するためのもので、図2に示すように、150Wのハロゲンランプからなる光源1、光源1からの光を皮膚組織11に伝えるとともに皮膚組織11を透過した光をスリット3を通じてフラットフィールド型回折格子を収めた回折格子ユニット2に伝える光ファイババンドル4、回折格子ユニット2で分光された光を受光するアレイ型受光素子ユニット5、受光素子ユニット5からの信号をもとに数値解析を行うことでグルコース濃度の定量を行う演算ユニット6から構成される。前記受光素子ユニット5には常温での受光感度域が0.9~2.1 μ mのInGaAsフォトダイオードを直線状に256素子並べたアレイ型のものでペルチェ素子で冷却している。受光信号はA/D変換ボード9で16ビット精度でAD変換され、パーソナルコンピュータからなる演算ユニット6で記録される。図中8は反射鏡、7はレンズ、10は受発光端部となる測定部である。

【0025】前記演算ユニット6で行われるグルコース濃度定量は1.4 μ m~1.8 μ mの近赤外領域に属する吸光スペクトルを利用し、検量式（検量線）を用いて行われる。本実施例において用いた検量式は、PLS回帰分析により得られた式を用いた。この検量式は、予め本実施例の分析装置を用いた実験より得られ、複数の被験者の皮膚組織から測定した吸光スペクトルを説明変量とし、実測した真皮細胞液中のグルコース濃度を目的変量としてPLS回帰分析することにより求めている。

【0026】本実施例に用いた光ファイババンドル4はクラッド径が200 μ mの光ファイバ素線12を図3のように14本シート状に束ね、端部を研磨機で鏡面仕上げしたものを受発光用ファイババンドルの測定端部とし

て用いている。光ファイババンドル4の測定部10は断面が図1(a)に示すようにV字状にカットされた溝Dを介して受発光用光ファイババンドル4を配したものである。V字状にカットした溝Dは幅Dwが1.5mm、深さDtが1.5mmで、前記受発光用光ファイババンドル4は溝Dの最上部位位置にその測定端部（光射出部及び光入射部）が来るように配置している。

【0027】測定は生体組織11に測定部10を押し付けることで行う。生体組織11に測定部10を押し付けることで図1(b)に示すようにV字状溝Dの周囲を陥没させるとともに溝D内に生体組織11の一部を隆起させ、受発光用光ファイババンドル4でこの隆起させた組織の吸光スペクトル測定を行う。生体組織は散乱体であるので真空中あるいは空気中とは異なり、本実施例のように光軸が多少ずれても十分な光量を確保できる。

【0028】本実施例のようにアセンブルが容易なシート状に配列させた光ファイババンドル4により透過法による皮膚組織の分光分析が可能となったので、従来の（拡散）反射方式による測定よりも少ない光量の分析が可能となる。あるいは、少ない本数の光ファイバ素線で構成される光ファイババンドル4でも十分な透過光が得られることから低コスト化にもつなげることができる。また、隆起部分を透過させた光を用いての分析であるので光の透過経路の特定が容易で、測定精度や再現性を向上させることができる。さらに、非侵襲的に皮膚組織中のグルコース濃度を分析し、皮膚組織中のグルコース濃度と相関の高い血中グルコース濃度を推定するものであるから、採血式の分析方法と比較して被測定者の負担が小さく、測定にともなう痛みもほとんど無い。

【0029】—実施例2—

光ファイババンドル4の測定部10以外の構成は実施例1と同様である。ここにおける測定部10は図4に示すようにU字状にカットされた溝Dを介して受発光用光ファイババンドル4が配置されている。前記光ファイババンドル4はクラッド径が200 μ mの光ファイバ素線を14本シート状に束ね、端部を研磨機で鏡面仕上げしたものをを用いている。U字状にカットした溝Dは幅Dwが2mm、深さDtが2mmで、前記受発光用光ファイババンドル4は溝Dの最上部位位置で光軸が一致するように配置している。このように受発光手段を配置することで、受光手段においてより多くの光量が受光することができる。

【0030】—実施例3—

光ファイババンドル4の測定部10以外の構成は実施例1と同様である。ここでの測定部10は、図5に示すように前記光ファイババンドル4のシート状部分を保護するサポート14を兼ねるとともにシート状部分の開閉動作により測定端部の幅を円周上で変化させる変位手段16を設けてある。変位手段16は測定部10に端部が固定された板ばねであり、固定部分付近を中心として測定

端部が円を描くように開閉動作が発生する。測定は生体組織 11 を測定部 10 に押し付けて行う。測定部 10 が無加重状態の時、図 5 (b) に示すように光ファイバの測定端部間隔 Dw 1 が 3 mm 程度開いており、測定時に生体組織 11 が光ファイババンドル 4 の測定端部に接触するとともに接触部分の皮膚組織が挟まれ、図 5 (c) に示すように生体組織 11 が測定部 10 本体と突き当たった時点で挟み込みが終了する。皮膚組織の挟み込みを終了した時点での光ファイバの測定端部間隔 Dw 2 は約 1 mm である。

【0031】このようにシート状に配列させた光ファイババンドル 4 を皮膚組織の挟み込み手段として利用することで簡単な構成での皮膚組織の透過分光分析が可能となった。また、本実施例では生体組織を測定時に測定部に軽く押し当てる動作の中で、皮膚組織を隆起させることができるために、測定が非常に容易であるとともに、測定部位を同位置にすれば、つまみ出される（隆起させられる）皮膚量が一定で再現性のよい測定が可能となる。また、皮膚の隆起にともなう痛みもほとんど無い。

【0032】—実施例 4—

測定部 10 の構成は実施例 3 で示したものと同一であるが、ここでは光ファイバの下方側に配したサポート 14 の先端部を図 6 に示すように光ファイバの先端より 0.2 mm 程度突き出させてある。この場合、光ファイバの破損の可能性が小さくなるとともに、隆起させた皮膚組織の周囲より周り込む迷光の影響を小さくすることができる。

【0033】—実施例 5—

ここで示した測定部 10 も基本的に実施例 3 で示したものと同一であるが、図 7 に示すように光ファイババンドル 4 の上方（測定時に皮膚組織側となる）側にサポート 14 を配してある。この場合、隆起させた皮膚組織の先端部を測定しやすくなり、皮膚組織をつまみすぎて皮下組織のような望まない組織の透過光を測定する可能性が小さくなる。なお、実施例 4、5 については、生体表層組織（皮膚組織）と接触するサポート 14 の端部の材質をゴムとしたり、形状に凹凸をつけることで皮膚とのかかりを強くでき、より確実な測定が可能となる。

【0034】—実施例 6—

測定部 10 以外の構成は実施例 1 と同様である。本実施例の測定部 10 は図 8 に示すように断面 U 字状にカットされた溝 D を介して受発光用光ファイババンドル 4 の測定端部が配置されている。U 字状にカットした溝 D は幅 Dw が 2 mm、深さ Dt が 2 mm で、前記受発光用光ファイババンドル 4 の一方の測定端部は溝の最上部位置に固定されている。また、もう一方の測定端部は光軸上を水平方向にスライドできるように構成されており、前記受発光用光ファイババンドル 4 で生体上皮組織をつまみ出す隆起手段となっている。光ファイババンドル 4 のシート状部分には保護のためと光軸方向の動きをガイドす

るためのサポート 14 がシート状部分の下部に配置されている。測定は生体組織 11 を測定部 10 に押し付けることによって行う。生体組織 11 を測定部 10 に軽く押し付けられることで図 8 (a) に示すようになだらかに生体組織 11 を隆起せしめ、次に図 11 (b) に示すように光ファイババンドル 4 の測定端部をスライドさせて生体表層組織（皮膚組織）11 を挟むことで受発光間隔を適切化する。広めの U 字溝で予備的になだらかに隆起させた生体表層組織 11 を、光ファイババンドル 4 の測定端部でさらに挟み、受発光間隔を最適化するので、測定時に強く組織を押し当てる必要がなく、確実な測定が可能となる。

【0035】—実施例 7—

測定部 10 以外の構成は実施例 1 と同様である。本実施例の測定部 10 は図 9 に示すように V 字状にカットされた溝 D を介して受発光用光ファイババンドル 4 のシート状の測定端部部分を対向配置してある。そして、V 字状にカットした溝 D は幅 Dw を 1.5 mm、深さ Dt を 1.5 mm とし、排気管 17 を通じて溝 D 内の排気を行う吸引ポンプ 18 に接続してある。測定は生体組織 11 を測定部 10 に軽く押し付けて吸引ポンプ 18 で溝 D 内部の気圧を下げることで生体表層組織 11 を隆起させて行う。生体表層組織（皮膚組織）を確実に隆起させることができるので、測定時に強く組織を押し当てる必要がない。

【0036】—実施例 8—

図 10 に示すように、本実施例は、実施例 7 で示した吸引ポンプ 18 と、実施例 6 で示したスライド構造とを組み合わせたものである。溝 D は幅 Dw を 3 mm、深さ Dt を 2 mm とし、生体組織 11 を測定部 10 に軽く押し付けてなだらかに生体組織を隆起せしめると同時に吸引ポンプ 18 で溝 D 内部の気圧を下げることで生体表層組織 11 を確実に隆起させ、次に光ファイババンドル 4 の測定端部をスライドさせて生体表層組織（皮膚組織）11 を挟むことで受発光間隔を適切化する。

【0037】—実施例 9—

図 11 に示すように、U 字状にカットされた溝 D の一方の脇に幅 0.2 mm のスリット 3 を介して光源 1 を配置し、溝 D の他方側の内壁面にクラッド径が $200\ \mu\text{m}$ の光ファイバ素線をシート状に束ねた光ファイババンドル 4 の端面を配置している。溝 D の幅 Dw は 2 mm、深さ Dt は 2 mm である。光源 1 には中心波長が 1600 nm で半値幅が 160 nm の発光ダイオード 22 を用い、ボールレンズ 21 と反射面 20 とスリット 3 とを通じて、隆起させた生体表層組織 11 が嵌まり込むことになる溝 D 内に光を導き、生体表層組織 11 を透過した光を光ファイババンドル 4 へと導く。光源として発光ダイオード 22 を用いるために測定部 10 をコンパクト化することができるとともに、光ファイババンドル 4 の使用箇所を減らせることができ、アセンブルが容易で、低価格

化が可能となる。図中23はヒートシンクである。他の実施例のように光ファイババンドル4でハロゲンランプのような光源1から光を導いてもよい。この場合、スリット3を利用できるので、光ファイババンドル4の端面をシート状に加工する必要はない。

【0038】—実施例10—

実施例9で示したものでは、受光側に光ファイババンドル4を用いていたが、ここでは図12に示すように、生体表層組織11を透過した光をスリット3'と反射面20'とを通じてフォトダイオードである受光素子ユニット5に導いている。受光ユニット5には3個のフォトダイオード22をスリット3'に対して平行に並べたものを用いるとともに、3個のフォトダイオード22を各々異なった波長特性を有する干渉フィルタで覆ったものを用いて、同時に3波長の吸光度測定を行うことができるようにしている。干渉フィルタは透過の中心波長が1540nm、1580nm、1685nmのものを用いた。なお、この波長に限定するものではなく、また使用する波長数も3つに限定するものでもない。いずれにしても受発光手段を測定部10に一体化させることでコンパクトにまとめることができる。

【0039】—実施例11—

本実施例における測定部10は、図13に示すように、発光ダイオード22を用いた光源1と、フォトダイオード25を用いた受光ユニット5とを用いた点で実施例10と同じであるが、スリット3を備えた板状部33、33を開閉させることにより測定端部（スリット3部分）の幅を円周上で変化させる変位手段16を設けてある。変位手段16には測定部10と端部が固定された板ばねを用いており、このために固定部分付近を中心として測定端部が円を描くように開閉動作が発生する。

【0040】測定は生体組織を測定部10に押し付けて行う。測定部10が無加圧状態の時は図13(a)に示すように測定端部間隔（スリット3、3部分の間隔）Dw1が3mm程度開いており、測定時に生体組織11が測定端部に接触すると接触部分の皮膚組織を挟みはじめ、図13(b)に示すように生体組織11が測定部本体と突き当たった時点で挟み込みが終了する。発光ダイオード22より照射された近赤外光は反射面20で反射されて発光側のスリット3を通して隆起させられた生体表層組織11に照射される。生体表層組織11を透過した光は受光側のスリット3と反射面20とを通じてフォトダイオード25に到達する。到達した光は電気信号に変換されパーソナルコンピュータ（演算ユニット）でグルコース濃度が検量式により演算される。本実施例において検量式は重回帰分析により導いた検量式を用いた。

【0041】—実施例12—

本実施例の測定部10は図14に示すように、シート状で且つ端部が研磨機で鏡面仕上げされた光ファイババンドル4をローラー26に貫通させている。そして発光側

と受光側の各ローラー26は、通常時、受光用ファイババンドル4および発光用ファイババンドル4を垂直方向において平行にしているが、生体組織11に接触させてローラー26を矢印方向に回転させると、接触部分の生体表層組織11を持ち上げて、図14(b)に示すように皮膚組織11を挟み込むものであり、この時点で受発光用ファイバの光軸がほぼ一致する。

【0042】—実施例13—

本実施例における図15に示す測定部10は、実施例3で示したものと同じであるが、受発光手段端部に着脱自在な光ファイババンドル27、27を配置している。該光ファイババンドル27には光ファイババンドル4と同じものを用いることができ、たとえば長さが1cmでクラッド径が200 μ mの光ファイバ素線を14本シート状に束ね、端部を研磨機で鏡面仕上げしたものを用いることができる。このように受発光手段端部の光ファイバを脱着自在とすることで、測定による破損の可能性が高い先端部分の光ファイバが破損しても、先端部を交換することで容易に修理することができるものとなる。

【0043】本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。また、人間の皮膚組織のグルコース濃度と血中のグルコース濃度の相関が高いという性質を利用した血糖計測に好適に用いることができる例について説明したが、これに限るものではないのももちろんである。

【0044】

【発明の効果】本発明によれば、生体表層組織の一部を隆起させて、この隆起させた組織を透過させた光によって分光分析を行うために、透過性の劣る波長範囲の光を用いても非侵襲的な分析を行うことが可能となったものであり、また、皮膚組織や粘膜のような生体上皮組織の化学成分あるいは物性の定量、定性分析を透過方式で個体差や測定部位の影響の小さい状態で行うことができるものである。また、受発光手段として通常のハロゲンランプ、発光ダイオード(LED)、レーザーダイオードのような比較的普通の光源、SiやGeやInGaAs製のフォトダイオードのような普通の受光素子と簡単な集光手段で分光分析できるとともに、生体組織の受発光を行う測定部分のアセンブルが容易で、低コストな分析を行えるようになった。また、透過光を分析に利用することで、(拡散)反射光を利用する場合に比べ光が透過する組織の特定が容易であり、光の透過状態をシミュレーションも同様に容易な分析を行えるようになった。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態の一例を示すもので、(a) (b)は共に断面図である。

【図2】同上の全体構成を示す概略図である。

【図3】同上に用いる光ファイババンドルの斜視図である。

【図4】他例を示す断面図である。

【図5】さらに他例を示しており、(a)は平面図、(b)は

側面図、(c)は断面図である。

【図6】別の例の断面図である。

【図7】さらに別の例の断面図である。

【図8】異なる例を示すもので、(a)(b)は共に断面図である。

【図9】他例を示すもので、(a)(b)は共に断面図である。

【図10】さらに他例を示すもので、(a)(b)は共に断面図である。

【図11】別の例の断面図である。

【図12】さらに別の例の断面図である。

【図13】異なる例を示すもので、(a)(b)は共に断面図

である。

【図14】更に異なる例を示すもので、(a)(b)は共に断面図である。

【図15】別の例の断面図である。

【図16】皮膚組織を示す断面図である。

【図17】バナナシェイプと称されている光の透過経路の説明図である。

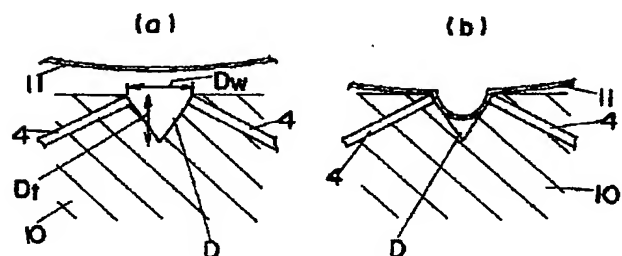
【符号の説明】

4 光ファイバーバンドル

10 測定部

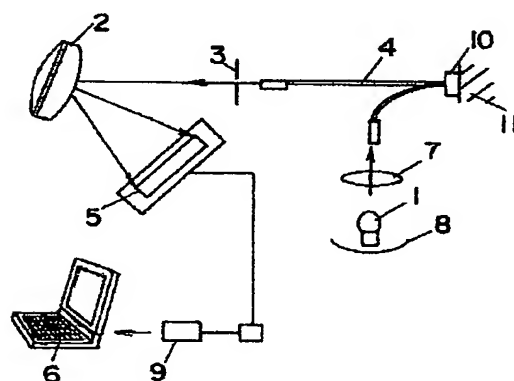
11 生体表層組織

【図1】

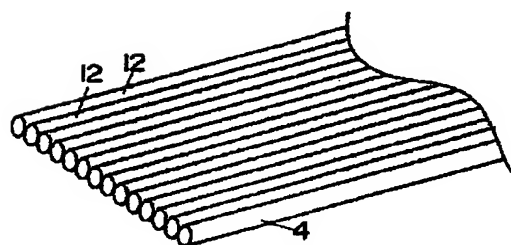


4 光ファイバーバンドル
10 測定部
11 生体表層組織

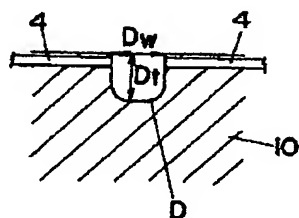
【図2】



【図3】



【図4】



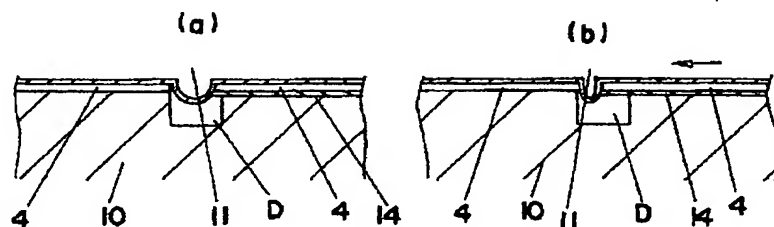
【図6】



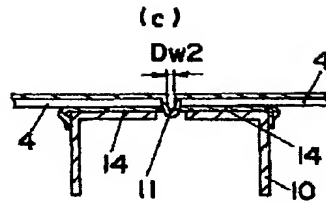
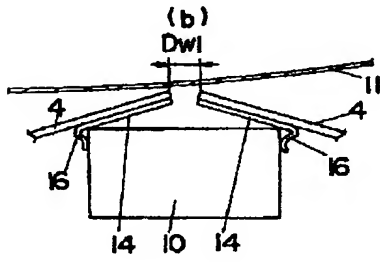
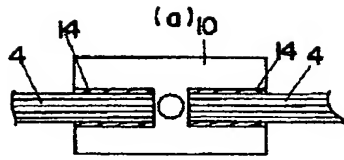
【図7】



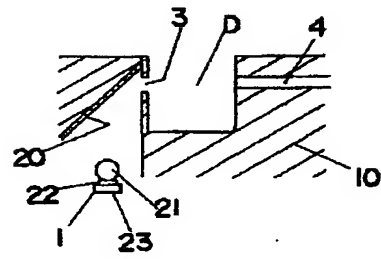
【図8】



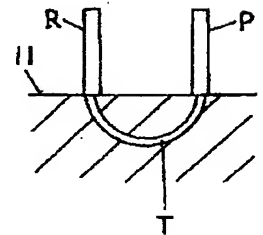
【図5】



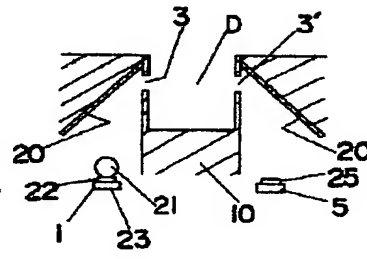
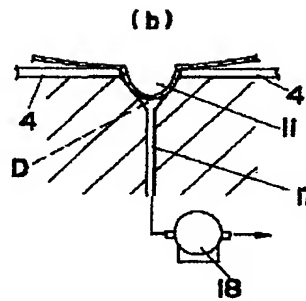
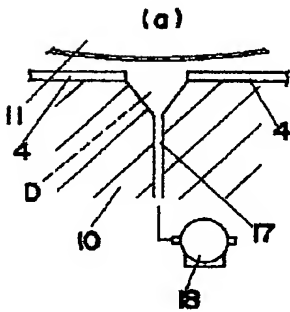
【図11】



【図17】



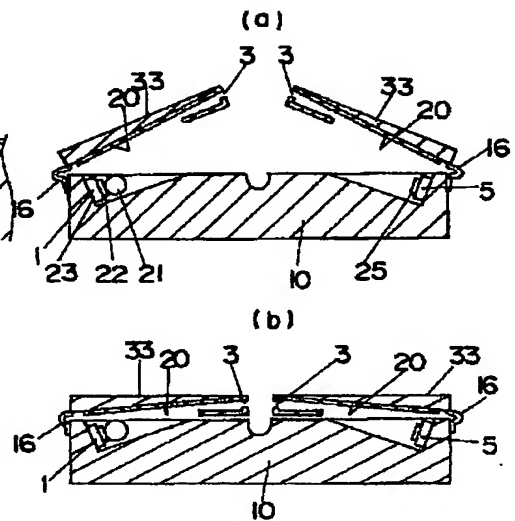
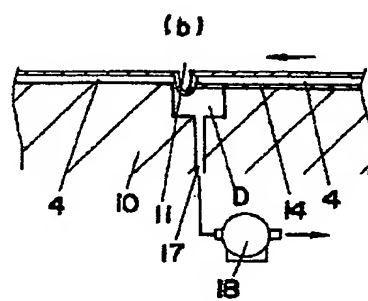
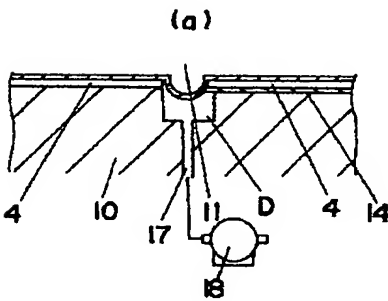
【図9】



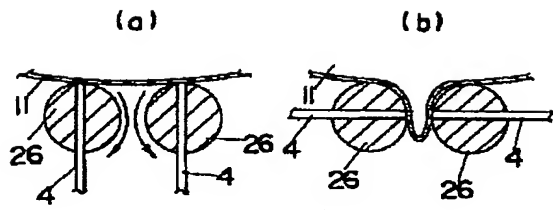
【図12】

【図13】

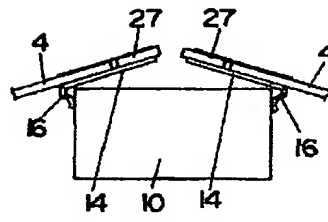
【図10】



【図14】



【図15】



【図16】

